

平成 30 年 5 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2013～2017

課題番号：25119005

研究課題名(和文)計時と予測の神経機構の探究

研究課題名(英文)Neural mechanisms of temporal monitoring and prediction

研究代表者

田中 真樹(Tanaka, Masaki)

北海道大学・医学研究院・教授

研究者番号：90301887

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 68,400,000円

研究成果の概要(和文)：時間経過をモニターし、次に起こる出来事のタイミングを予測することは行動の制御と密接に関わり、日常生活に不可欠である。本研究では行動課題を訓練したサルの大脳基底核と小脳から神経活動を記録し、その脳内メカニズムの一端を明らかにした。また、ヒトやサルを対象とした様々な行動実験を行い、瞳孔径と内的時間の関係、リズム知覚の脳内機構、同期運動の種間差などについて検討を行った。これらの研究を通して、人の「こころの時間」の理解を目指す本新学術領域に、神経科学的な観点から貢献することができた。

研究成果の概要(英文)：Temporal monitoring and prediction of event timing are essential for behavioral control in daily life. In this study, we examined neuronal activity in the striatum and the cerebellar dentate nucleus in monkeys performing a variety of timing tasks. We also conducted behavioral experiments exploring the relationship between pupil diameter and subjective passage of time, neural mechanism of rhythm perception, and the capability of synchronized movements in nonhuman primates. Through these studies in the field of neuroscience, we could contribute to the advancement of The Science of Mental Time.

研究分野：システム神経科学、神経生理学、認知神経科学

キーワード：計時 リズム知覚 時間情報 小脳 大脳基底核 神経活動 眼球運動 霊長類

1. 研究開始当初の背景

時間の経過をモニターし、次に起こる出来事のタイミングを正確に予測することは行動の制御と密接な関係があり、日常生活を送る上で不可欠である。時間知覚には、前頭葉、頭頂葉、大脳基底核、小脳などが関わることで、症例研究や機能画像研究によって明らかにされている。大脳基底核と小脳はいずれも視床を介して大脳とのループ回路を構成するが、各ネットワークが処理する時間情報は異なっていると予想される。有力な仮説のひとつは、大脳基底核は秒以上、小脳は秒以下の時間処理に主として関与するというものである。大脳基底核疾患で意思決定のタイミングが遅れ、小脳失調で協調運動の際の筋収縮の精密な時間制御が困難になることから、両者の処理している時間長が異なるというのは納得がいく。

もうひとつの仮説として、大脳基底核がリズムのように繰り返される時間 (beat-based timing) の処理に関与し、小脳が単一時間 (single event or duration-based timing) の処理に関与するというものがある。確かに大脳基底核はリズム的な運動の際に活動が増加し、鳥のさえずりのような特定のリズム学習にも関与する。しかし、小脳がリズム知覚に関与すると症例報告や大脳基底核が単一時間長の知覚に関与することを示した機能画像研究なども多数あり、各部における具体的な神経活動を調べる必要があった。

このように、研究開始当初は時間の情報処理に関与する脳部位の多くが明らかにされていたが、その神経機構については知見が少なく、統一的な説明はされていなかった。とくに、リズム知覚のような周期的な刺激に対する引き込みとの神経相関はほとんど調べられていなかった。

2. 研究の目的

時間情報処理の神経機構を明らかにする目的で研究を行った。これを通じ、本新学術領域の目標である「こころの時間」の成り立ちや、疾病時における病態を理解するための神経科学的な基盤を提供することを目指した。具体的には、計時とタイミング予測を必要とする行動課題を実験動物に訓練し、その際の神経活動と不活化効果を調べた。とくに、小脳と大脳基底核線条体を実験の対象とした。また、同様の行動課題を用いて健常人での行動解析を行った。

3. 研究の方法

サルとヒトを対象に実験を行った。動物実験に関しては、北海道大学動物委員会の承認を得た上で、文科省ナショナルバイオリソース計画の指針を遵守して行った。健常人を対象とした心理実験に関しては、北海道大学医学研究科医の倫理委員会の事前の審査及び承認を受けて行った。

行動課題として、後述する「時間生成課題」

(図1A)と「欠落オドボール課題」(図3A)を用いた。これまで本研究者らが運動性視床や補足視野で行ってきた研究では、時間生成課題によってサルに単一の時間経過を報告させ、試行ごとのばらつきと神経活動の相関を解析してきた。本研究ではこれをさらに発展させ、固視点の色によって数種類の時間長を報告するようにサルを訓練した。一方、欠落オドボール課題では視聴覚刺激を繰り返して提示し、その不意の欠落を眼球運動で報告させた。刺激が無いことを検出するためには、刺激が現れるタイミングを予め予測しておく必要がある。これらの課題を行っている際の線条体(尾状核)と小脳(歯状核)の単一ニューロン活動を解析するとともに、同部への薬物投与や電気刺激の影響を調べた。また、サルおよびヒトを対象に詳細な行動解析を行った。

4. 研究成果

(1) 計時に関する研究

① 大脳基底核と小脳の役割

時間生成課題では、サルが固視点を見ている最中に手がかり刺激を短時間呈示し、その一定時間の後に自発的にサッカードを行わせた(図1A)。固視点はついたままなので、サルは時間の経過をモニターして、運動するタイミングを自ら決める必要がある。

図1Bに小脳歯状核から記録した多数のニューロンの集団活動を示す。小脳ニューロンは時間長にかかわらず時間生成の約500ミリ秒前から強い準備活動を示した。試行ごとの運動潜時と神経活動の相関を調べると、秒以

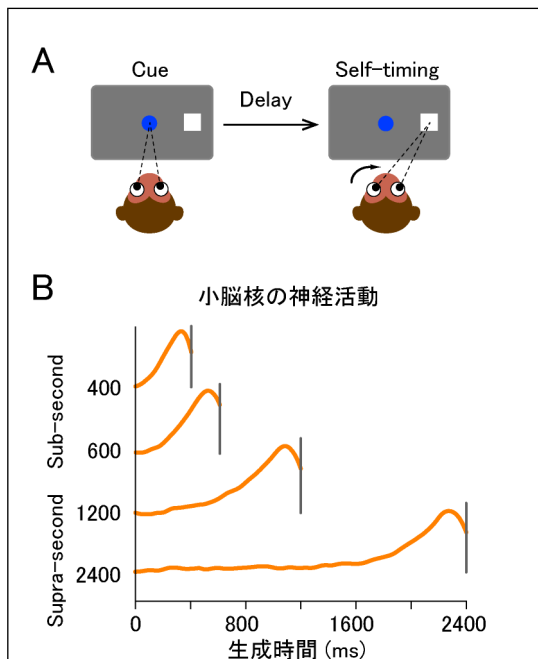


図1. 時間生成課題と小脳の役割. A: 時間生成課題. 手がかり刺激(Cue)から一定時間の後に刺激があった場所に自発的に眼を向ける. B: 小脳歯状核ニューロンは生成する時間長によらず、運動(縦線)の約500ミリ秒前から徐々に活動を上昇させた. Ohmaeら(2017)から改変.

下の時間生成では神経活動の上昇率、2秒以上では神経活動の開始タイミングと強い相関が認められた (Ohmae ら, 2017)。

一方、線条体 (尾状核) からニューロン活動を記録したところ、こちらでは時間長にかかわらず、準備活動は手がかり刺激の直後から認められた。同一条件における試行間での潜時のばらつきとの神経相関は、線条体よりも小脳核で先に出現したことから、試行ごとの潜時は小脳の活動によって生じると考えられた (Kunimatsu ら, 投稿中)。実際、線条体の不活化では秒以上、小脳核の不活化では秒以下の時間生成が延長するとともに、試行間の潜時のばらつきの増大は後者のみで観察された。また、線条体の記録部位にドパミン受容体またはニコチン性アセチルコリン受容体の拮抗薬を投与すると、生成時間の短縮が認められた (Kunimatsu & Tanaka, 2016)。さらに、線条体の局所場電位を記録することで、計時の構えと低周波数成分が相関することを発見し、新たな研究につなげることができた (鈴木ら、学会発表済)。

②時の流れの内観と生理指標

主観的な時間長は状況によって変化する。内的状態を反映する様々な自律神経指標と計時の相関を調べた。図2に示す実験では、時間生成課題中のサルの瞳孔径を測定した (Suzuki ら, 2016)。計時直前の瞳孔の大き

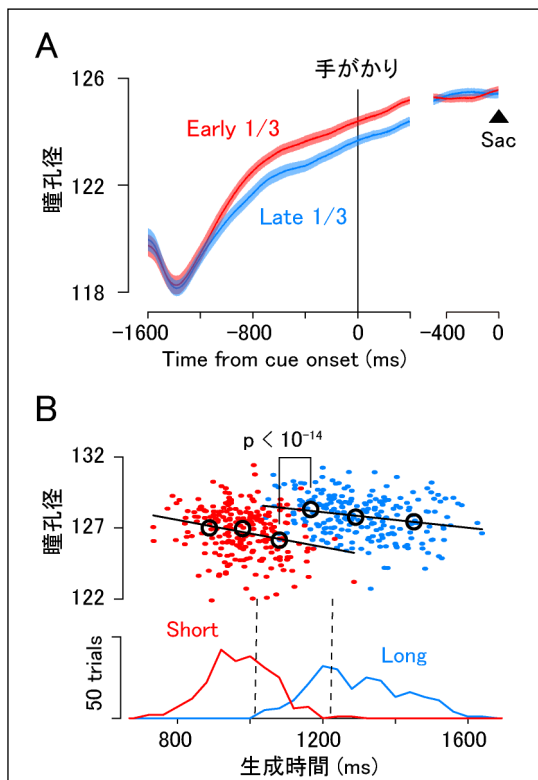


図2. 主観的な時間の流れは瞳孔径と相関する。A: 図1Aと同様の課題で1秒の時間生成を行わせている際の瞳孔径の計時変化。サルが生成した時間長によって、手がかり直前の瞳孔径が異なっている。B: 固視点の色によって、0.7秒と1.1秒の時間生成を行かせた。生成した時間が同じであっても、条件によって瞳孔径が異なっている。Suzukiら(2016)から改変。

さは、その後生成される時間長と逆相関した (図2A)。しかし、瞳孔径は同じ条件下での試行間のばらつきをよく反映していたが、異なった条件下で同じ時間長を生成する際には瞳孔径は異なり、計時の構えとは相関しなかった (図2B)。瞳孔径の調節に青斑核ニューロンの活動が関与することが知られていることから、ノルアドレナリンの再取り込み阻害薬を全身投与したところ、計時に変化が認められた (Suzuki & Tanaka, 2017)。

(2)リズム知覚に関する研究

①タイミング予測の神経機構

繰り返し刺激の不意の欠落を眼球運動で報告するようにサルを訓練した (図3A)。小脳歯状核ニューロンは、繰り返し刺激の最初の数回では応答せず、刺激が繰り返されるにつれ、大きな応答を示した。また、各刺激に対する応答ゲインは刺激間隔に比例しており (Ohmae ら, 2013; Uematsu ら, 2017)、その活動変化は記録部位に微量の GABA 受容体拮抗薬を投与することで減弱した (植松ら、学会発表済)。さらに、線条体からも同課題を行っている最中に活動を増加させるニューロン群を発見し、現在、小脳との違いを探っている (亀田ら、学会発表済)。

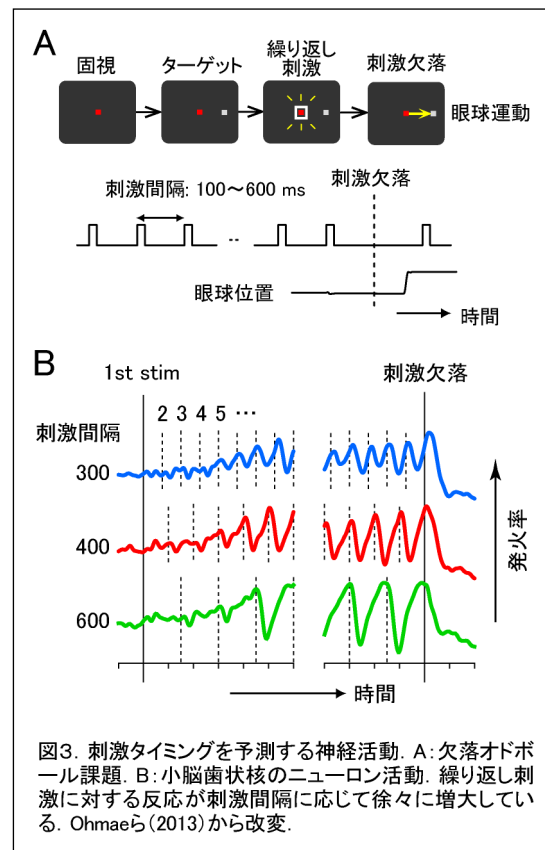


図3. 刺激タイミングを予測する神経活動。A: 欠落オドボール課題。B: 小脳歯状核のニューロン活動。繰り返し刺激に対する反応が刺激間隔に応じて徐々に増大している。Ohmaeら(2013)から改変。

同様の欠落オドボール課題をヒトで行ったところ、刺激間隔によって反応時間が異なることが明らかとなった。様々な刺激呈示条件で検討した結果、約 4Hz (250ms) 以下では感覚情報の群化、それ以上ではタイミング予測の機構が刺激欠落の検出に関与するこ

とが示された (Ohmae & Tanaka, 2016)。

②同期運動課題の開発

音楽に合わせたダンスや手拍子など、周期的なリズムに運動が引き込まれることがよくある。しかし意外なことに、比較行動学の分野では、同期運動を行う能力はヒトや鳥類など一部の音声学習者に限られるとされている (Patel ら、2006)。実際、サルに一定刺激に合わせたタッピングや周期的な視覚刺激に対するサッカドを行わせても、潜時をゼロに合わせる (つまり同期する) ことはできないことが報告されている (Zarco ら、2009)。上述の行動課題のように、サルは感覚刺激のタイミングを予測できることから、強化学習によって同期運動を訓練することを試みた。

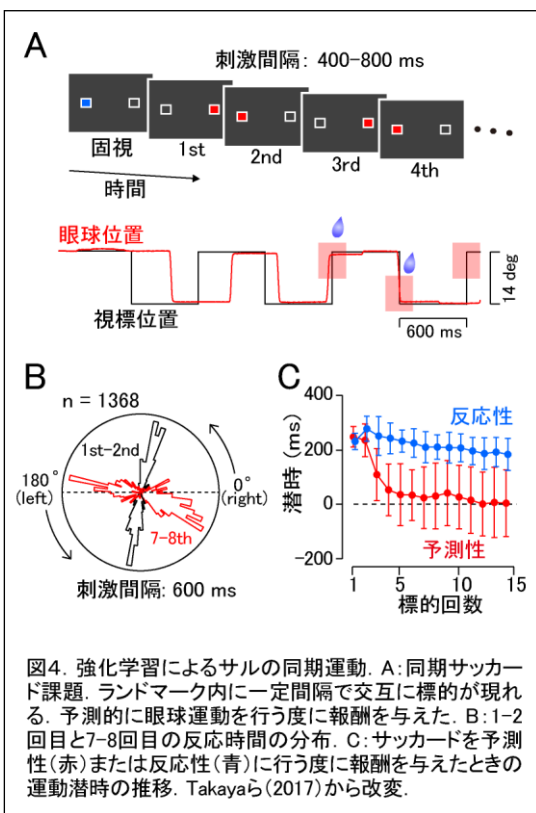


図4に示した実験では、一定周期で交互に現れる刺激に対して予測性に眼球運動をする度に報酬を与えた (Takeya ら、2017)。数週間の訓練の後、サルは提示された刺激間隔に対して運動タイミングを合わせ、同期運動ができるようになった。この同期は訓練していない時間間隔や運動方向にも般化させることができた。また、報酬を反応性の運動のみ与えることで、同じ周期刺激に対する潜時を変化させることができた。一方、ヒトで同様の反応性課題を行わせると、同期運動が高率で出現した。これらのことから、音声学習者は同期そのものが報酬となり、音声非学習者は同期する能力は有しているものの、それを自発的に行う内的な動機がないものと考えられた。現在は、同期運動の神経機構を明らかにするために、この行動課題を用いて

小脳からの神経活動記録を行っている (竹谷ら、学会発表済)。これにより、リズム運動に障害を来す小脳失調症の病態メカニズムを明らかにすることができると期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計14件) 【すべて査読有り】

- ① [Takeya, R.](#), [Kameda, M.](#), [Patel, A. D.](#) & [Tanaka, M.](#) (2017) Predictive and tempo-flexible synchronization to a visual metronome in monkeys. *Sci. Rep.* 7: 6127.
DOI:10.1038/s41598-017-06417-3.
- ② [Suzuki, T. W.](#) & [Tanaka, M.](#) (2017) Causal role of noradrenaline in the timing of internally-generated saccades in monkeys. *Neuroscience* 366: 15-22.
DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.10.003
- ③ [Ohmae, S.](#), [Kunimatsu, J.](#) & [Tanaka, M.](#) (2017) Cerebellar roles in self-timing for sub- and supra-second intervals. *J. Neurosci.* 37: 3511-3522.
DOI:10.1523/JNEUROSCI.2221-16.2017
- ④ [Uematsu, A.](#), [Ohmae, S.](#) & [Tanaka, M.](#) (2017) Facilitation of temporal prediction by electrical stimulation to the primate cerebellar nuclei. *Neuroscience* 346: 190-196.
DOI:10.1016/j.neuroscience.2017.01.023
- ⑤ [Suzuki, W. T.](#), [Kunimatsu, J.](#) & [Tanaka, M.](#) (2016) Correlation between pupil size and subjective passage of time in non-human primates. *J. Neurosci.* 36: 11331-11337.
DOI:10.1523/JNEUROSCI.2533-16.2016
- ⑥ [Kunimatsu, J.](#) & [Tanaka, M.](#) (2016) Striatal dopamine modulates timing of self-initiated saccades. *Neuroscience* 337: 131-142.
DOI:10.1016/j.neuroscience.2016.09.006
- ⑦ [Kunimatsu, J.](#), [Suzuki, T. W.](#) & [Tanaka, M.](#) (2016) Implications of lateral cerebellum in proactive control of saccades. *J. Neurosci.* 36: 7066-7074.
DOI:10.1523/JNEUROSCI.0733-16.2016
- ⑧ [Ohmae, S.](#) & [Tanaka, M.](#) (2016) Two different mechanisms for the detection of stimulus omission. *Sci. Rep.* 6: 20615.
DOI:10.1038/srep20615
- ⑨ [Yoshida, A.](#) & [Tanaka, M.](#) (2016) Two types of neurons in the primate globus pallidus external segment play distinct roles in antisaccade generation. *Cereb. Cortex* 26: 1187-1199.
DOI:10.1093/cercor/bhu308

- ⑩ Kunimatsu, J., Miyamoto, N., Ishikawa, M., Shirato, H. & Tanaka, M. (2015) Application of radiosurgical techniques to produce a primate model of brain lesions. *Front. Syst. Neurosci.* 9: 67. DOI: 10.3389/fnsys.2015.00067
- ⑪ Matsushima, A. & Tanaka, M. (2014) Differential neuronal representation of spatial attention dependent on relative target locations during multiple object tracking. *J. Neurosci.* 34: 9963-9969. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4354-13.2014
- ⑫ Matsushima, A. & Tanaka, M. (2014) Different neuronal computations of spatial working memory for multiple locations within versus across visual hemifields. *J. Neurosci.* 34: 5621-5626. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0295-14.2014
- ⑬ Matsushima, A. & Tanaka, M. (2014) Manipulation of object choice by electrical microstimulation in macaque frontal eye fields. *Cereb. Cortex* 24: 1493-1501. doi:10.1093/cercor/bht009
- ⑭ Ohmae, S., Uematsu, A. & Tanaka, M. (2013) Temporally-specific sensory signals for the detection of stimulus omission in the primate deep cerebellar nuclei. *J. Neurosci.* 33: 15432-15441. doi:10.1523/JNEUROSCI.1698-13.2013
- [学会発表] (計 28 件)
- ① 田中真樹 (2018. 2. 24) 「運動タイミングを制御する 2 つの信号」: 平成30年度京都大学霊長研共同利用研究会、愛知
- ② 田中真樹 (2018. 1. 19) 「眼球運動における視床大脳経路の役割」日本視覚学会2018年冬季大会特別講演、東京
- ③ 田中真樹 (2017. 12. 15) 「リズムに乗る脳のしくみ」第14回ナショナルバイオリソースプロジェクト公開シンポジウム、東京
- ④ Tanaka, M. (2017. 9. 13) “Subcortical signals for beat-based timing” : The 2nd Internal Symposium on the Science of Mental Time、奈良
- ⑤ Tanaka, M. (2017. 7. 23) “Neuronal mechanism of temporal prediction in the primate brain” : Internal Workshop on Basal Ganglia Functions 2017、東京
- ⑥ Tanaka, M. (2017. 7. 22) “Roles of the basal ganglia and cerebellum in self-timing”、日本神経科学大会企画シンポジウム、千葉
- ⑦ 田中真樹 (2017. 7. 21) 「小脳の高次脳機能への関与をヒトとサルで評価する」日本神経科学大会教育シンポジウム、千葉
- ⑧ 田中真樹 (2017. 7. 1-2) 「大脳基底核と小脳の時間情報処理」第32回日本大脳基底核研究会、愛知
- ⑨ Tanaka, M. (2017. 5. 7) “Cerebellar contribution to higher-order motor control” 台湾臨床神経生理学、台北
- ⑩ Tanaka, M. (2017. 3. 31) “Neural mechanism of temporal prediction in the primate brain” : Neuroscience Seminar, UNAM, Queretaro, Mexico
- ⑪ Tanaka, M. (2017. 3. 26-30) “Subcortical mechanism of self-timing” : 12th International Basal Ganglia Society Meeting (IBAGS2017), Mérida, Mexico
- ⑫ 田中真樹 (2017. 3. 18) 「大脳皮質下ループによる高次運動調節」: 平成28年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会、愛知
- ⑬ 田中真樹 (2016. 12. 7) 「皮質下ループによる時間情報処理」: 平成28年度生理研研究会、愛知県・岡崎市
- ⑭ 田中真樹 (2016. 10. 28) 「眼球運動で探る小脳の高次機能」: 第46回日本臨床神経生理学シンポジウム、福島
- ⑮ 田中真樹 (2016. 3. 11) 「眼球運動を指標にした時間情報処理の解析」: 平成27年度京都大学霊長類研究所共同利用研究会、愛知
- ⑯ 田中真樹 (2015. 12. 4-5) 「眼球運動と高次機能」: 生理研研究会、愛知
- ⑰ Tanaka, M. (2015. 9. 12) “Roles of subcortical climbing activity in self-timing” : International Symposium on the Science of Mental Time、東京
- ⑱ Tanaka, M. (2015. 7. 28) “Neuronal mechanism of temporal prediction in the cerebellum” 第38回日本神経科学大会シンポジウム、兵庫
- ⑲ 田中真樹 (2015. 5. 29) 「小脳の時間情報」: 東京都医学研究所セミナー、東京
- ⑳ Tanaka, M. (2015. 4. 30) “Temporal information processing in the primate brain” : McGovern Institute Neuroscience Seminar. McGovern Institute for Brain Research, MIT, Boston, MA, USA
- ㉑ Tanaka, M. (2015. 4. 27) “Transformation of temporally-specific cerebellar signals through thalamocortical pathways” : HHMI Janelia Conference, Ashburn, VA, USA
- ㉒ Tanaka, M. (2015. 4. 24) “Role of the cerebellum in temporal prediction” : LSR Seminar, NEI/NIH, Bethesda, MD, USA
- ㉓ 田中真樹 (2015. 3. 13) 「大脳小脳連関と高次機能」: 平成26年度京大霊長研共同利用研究会、愛知
- ㉔ 田中真樹 (2014. 12. 13) “Neural mechanisms of temporal monitoring and prediction” : 2014年度包括型脳科学研究推

- 進支援ネットワーク冬のシンポジウム、東京
- ②⑤田中真樹 (2014. 11. 2) 「計時と予測の神経機構」：日本神経回路学会オータムスクール (ASCONE)、長野
- ②⑥田中真樹 (2014. 3. 17) “Neural basis of temporal processing: a role of the cerebellum” 第91回日本生理学会シンポジウム、鹿児島
- ②⑦田中真樹 (2013. 10. 15) “Role of the cerebellum in temporal prediction” : CiNetセミナー、大阪
- ②⑧田中真樹 (2013. 9. 27) 「小脳の時間表現」東京医科歯科大学セミナー、東京

〔図書〕(計12件)【すべて査読無し】

- ①竹谷隆司、田中真樹 (2018) 「注意の神経メカニズム」、「注意の障害」新感覚・知覚心理学ハンドブック、誠信社、東京 (印刷中)
- ②田中真樹 (2018) 第57章「小脳と大脳基底核の運動全般における役割 (邦訳) ガイトン生理学原著13版、エルゼビアジャパン、東京、pp. 645-659.
- ③田中真樹、鈴木智貴、亀田将史、竹谷隆司 (2017) 「計時と予測の神経機構」Brain and Nerve 69: 1213-1222.
- ④竹谷隆司、田中真樹 (2017) 「注意の脳内ネットワーク」Clinical Neuroscience 35: 938-940.
- ⑤白井慎一、矢部一郎、田中真樹、佐々木秀直 (2016) 「眼球運動のviscosité」神経内科. 85(1): 51-55.
- ⑥田中真樹 (2015) 神経系の構造—局所からネットワークまで—運動制御・脳、脳神経外科プラクティス6、文光堂、東京、pp. 59-61
- ⑦植松明子、田中真樹 (2015) 「高次脳機能と小脳」Annual Review神経2015、中外医学社、東京、pp. 107-114
- ⑧田中真樹 (2015) 南山堂医学大辞典 (第20版) (分担執筆) 南山堂、東京 (ISBN: 978-4-525-01080-5)
- ⑨田中真樹 (2014) 「時間情報処理における大脳小脳連関の役割」ブレインサイエンス・レビュー2014、クバプロ、東京、pp. 165-186
- ⑩田中真樹 (2014) 「聴覚・前庭系」心理学辞典、誠心書房、東京pp. 473-475
- ⑪田中真樹、松嶋藻乃 (2014) 第39章「視線の制御」(邦訳) カンデル神経科学、メディカル・サイエンス・インターナショナル、pp. 879-900.
- ⑫田中真樹、國松 淳、大前彰吾 (2013) 時間の測り方—脳による時間の符号化、Brain and Nerve、医学書院、65: 941-948.

〔その他〕

- ①研究室ホームページ

- <http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/>
- ②ScienceNews記事 “Eyes offer window into brain’s timekeepers”
<https://www.sciencenews.org/article/eyes-offer-window-brains-timekeepers>
- ③Journal of Neuroscience誌Journal Club
Faber, N. J. Neuromodulation of pupil diameter and temporal perception. *J Neurosci* 37: 2806-2808 (2017)
- ④各研究の日本語解説
http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/hokuishi_takeya2017.pdf
http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/hokuishi_suzuki2017.pdf
http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/igakubukouhou_ohmae2016.4_000.pdf
http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/hokuishiyoshida201605_000.pdf
<http://niseiri.med.hokudai.ac.jp/gyouseki/documents/hokuisioomae201405.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 真樹 (TANAKA MASAKI)
北海道大学・大学院医学研究院・教授
研究者番号：90301887

(2) 連携研究者

國松 淳 (KUNIMATU JUN)
北海道大学・大学院医学研究院・助教(当時)
研究者番号：50632395

竹谷 隆司 (TAKEYA RYUJI)
北海道大学・大学院医学研究院・助教
研究者番号：00756322

(3) 研究協力者

大前 彰吾 (OHMAE SHOGO)
吉田 篤司 (YOSHIDA ATSUSHI)
松嶋 藻乃 (MATSUSHIMA AYANO)
植松 明子 (UEMATSU AKIKO)
松山 圭 (MATSUYAMA KEI)
鈴木 智貴 (SUZUKI TOMOKI)
亀田 将史 (KAMEDA MASASHI)